

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 mai 2001 (17.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/34562 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:
C07C 311/18, 311/29, 211/30, A61K 31/135, 31/18

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/03104

(22) Date de dépôt international:
8 novembre 2000 (08.11.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/14050 9 novembre 1999 (09.11.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCI-
ENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange,
F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): RUAT,
Martial [FR/FR]; 2, rue du Clos St Cyr, F-92340
Bourg-la-Reine (FR). POTIER, Pierre, Jean-Paul,

Serge, Jacques [FR/FR]; 14, avenue de Breteuil, F-75007
Paris (FR). DODD, Robert [FR/FR]; 17, rue du Faubourg
Montmartre, F-75009 Paris (FR). DAUBAN, Philippe,
Marcel [FR/FR]; 71, rue Edouard Branly, F-91700
Sainte-Geneviève des Bois (FR). FAURE, Hélène,
Véronique [FR/FR]; 84, allée des Fours Blancs, F-91190
Gif-sur-Yvette (FR).

(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

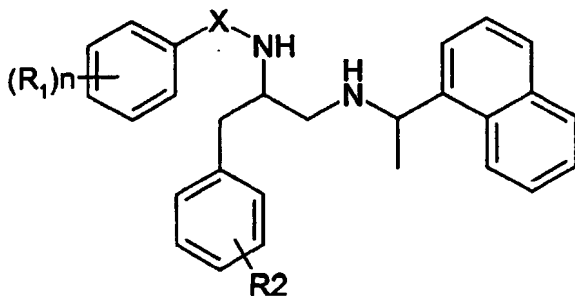
(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ARALKYL-1,2-DIAMINES HAVING CALCIMIMETIC ACTIVITY AND PREPARATION MODE

(54) Titre: ARALKYLE-1,2-DIAMINES POSSEDANT UNE ACTIVITE CALCIMIMETIQUE ET LEUR MODE DE PREPA-
RATION



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I) wherein: X represents a SO₂ or CH₂ group; R₁ represents a hydrogen or halogen atom or an alkoxy, aryl aralkyl group or an alkyl group substituted or not with one or several halogen atoms, n is equal to 0, 1 or 2, and R₂ represents a hydrogen or halogen atom or an alkyl or alkoxy group, and their salt with a pharmaceutically acceptable acid. The invention also concerns the method for preparing said compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use as modulator of

CaSR activity and as medicine particularly designed for treating diseases or physiological disorders involving modulation of CaSR activity.

(57) Abrégé: La présente invention concerne donc les composés de formule générale (I) dans laquelle: le groupe X représente un groupe SO₂ ou CH₂; le groupe R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkoxy, aryle, aralkyle ou un groupe alkyle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogènes; n est égale à 0, 1 ou 2, et le groupe R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alkoxy, et leur sel avec un acide pharmaceutiquement acceptable. Elle concerne également leur préparation, les compositions pharmaceutiques les comprenant et leur utilisation comme modulateur de l'activité CaSR et comme médicament destiné de préférence au traitement des maladies ou des désordres physiologiques faisant intervenir la modulation de l'activité des CaSR.



WO 01/34562 A1



Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**TITRE : ARALKYLE-1,2-DIAMINES POSSEDANT UNE
ACTIVITE CALCIMIMETIQUE ET LEUR MODE DE PREPARATION**

La présente invention décrit une nouvelle classe de composés, les aralkyl-
5 1,2-diamines, leur préparation, les compositions pharmaceutiques les comprenant et
leur utilisation comme modulateur de l'activité des récepteurs aux ions $(Ca^{2+})_e$ et
 $(Mg^{2+})_e$ ou CaSR pour Calcium Sensing Receptor et comme médicament destiné de
préférence au traitement des maladies ou des désordres physiologiques faisant
intervenir la modulation de l'activité des CaSR.

10 Ces composés présentent donc une activité calcimimétique, c'est à dire capable de produire ou d'induire des réponses biologiques observées par les variations de la concentration des ions calcium extracellulaires (Ca^{2+})_e et des ions magnésium extracellulaires (Mg^{2+})_e.

Les ions $(Ca^{2+})_e$ et $(Mg^{2+})_e$ jouent un rôle majeur dans l'organisme car ils régulent l'homéostasie calcique dont dépendent les fonctions vitales de l'organisme. Ainsi, les hypercalcémies, c'est à dire des états où les ions $(Ca^{2+})_e$ sont au-dessus du seuil moyen, ont une incidence majeure sur de nombreuses fonctions telles que les fonctions cardiaques, rénales ou intestinales. Elles affectent profondément le système nerveux central (voir revue Chattopadhyay et al, Endocr. Review, 1998).

20 Les CaSR sont des protéines sensibles aux ions (Ca^{2+})_e et (Mg^{2+})_e et sont
présentes dans les glandes parathyroïdiennes, thyroïdiennes, le rein, l'intestin, les
poumons, les cellules osseuses, le cerveau, la moelle épinière, l'hypophyse,
l'estomac, les kératinocytes (Brown et al, Nature, 1993 ; Ruat et al, Proc. Natl.
Acad. Sci., USA, 1995 ; voir revue Brown et al, Ann. Rev. Med., 1998). Ces
25 protéines sont codées par un seul gène isolé dans différentes espèces animales. Elles
appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G à sept domaines
transmembranaires, et présentent des homologies de structure avec les récepteurs
métabotropiques du glutamate, des récepteurs GABA_B, des récepteurs
hypothétiques aux phéromones et du goût. Des mutations activatrices ou inhibitrices
30 du gène chez l'homme sont responsables de maladies génétiques extrêmement
graves qui provoquent des hypocalcémies ou des hypercalcémies (Pollack et al,
Cell, 1993 ; Pollack et al, Nature Genetic, 1994 ; voir revue Brown et al, Ann. Rev.

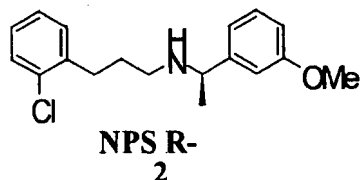
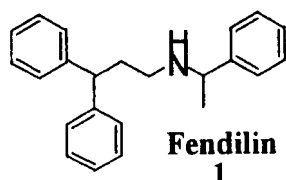
Med., 1998). Les fonctions liées à l'expression de ces protéines dans les tissus ne sont pas encore toutes connues et font l'objet d'une très grande activité de recherche, particulièrement en ce qui concerne les CaSR présents dans les glandes parathyroïdiennes, thyroïdiennes, le rein, l'intestin, la moelle épinière, le cerveau et
5 les cellules osseuses.

Dans la glande parathyroïdienne, les CaSR modulent la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) qui est le principal régulateur de l'homéostasie calcique: l'augmentation des ions (Ca^{2+})_e dans le sérum va activer les CaSR présents sur les cellules de la glande parathyroïdienne et diminuer la sécrétion de l'hormone
10 PTH.

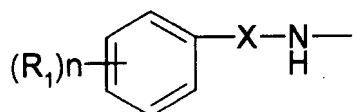
L'ADN complémentaire codant pour le CaSR de rat a été isolé à partir d'une banque ADNc de striatum de rat (Ruat et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 1995). Ce récepteur est identique au niveau de sa séquence en acides aminés à celui exprimé dans les autres tissus. Des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)
15 transfectées exprimant le CaSR de rat (CHO(CaSR)) ont été caractérisées et les signaux chimiques (seconds messagers) induits par l'activation de ce récepteur ont été analysés. Ainsi, un test biochimique permettant de mesurer l'accumulation d'inositols phosphates tritiés [^3H]IP en réponse à l'activation du récepteur a été mis au point (Ruat et al, J. Biol. Chem., 1996 ; Ferry et al, Biochem. Biophys. Res.
20 Commun., 1997).

Il a été montré que les ions Ca^{2+} , Mg^{2+} , mais aussi Ba^{2+} dans des gammes de concentrations millimolaires stimulent les CaSR. L'activation des CaSR pourrait être induite dans le cerveau par les peptides β -amyloïdes, qui sont impliqués dans des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (Ye et al, J.
25 Neurosci. Res., 1997).

Le composé NPS R-568 (1), ligand allostérique du CaSR, appartient à la première et, jusqu'à présent, seule famille de molécules organiques de petite taille ($M < 600$), interagissant avec ce récepteur. Cette arylalkylamine a été développée à partir de la structure de la Fendiline (2), un puissant activateur du CaSR de la
30 glande parathyroïdienne.



Les composés PHD selon la présente invention, ont une structure différente de ceux de cette famille par la présence d'un groupement



5

Ce groupement représente un site d'interaction de cette molécule avec les récepteurs CaSR.

L'hyperparathyroïdie secondaire est observée lors d'insuffisance rénale chronique et se caractérise par une hyperplasie des glandes parathyroïdiennes et une augmentation de la PTH circulante. L'insuffisance rénale est aussi accompagnée d'ostéodystrophie rénale qui se caractérise par des désordres osseux avec un fort ou un faible renouvellement de la masse osseuse (ostéitis fibrosa, osteomalacia). L'agent NPS-R-568 réduit ou élimine l'ostéitis fibrosa chez le rat (Wada et al, Kidney International, 1998) et réduit les concentrations de PTH chez des patients (hommes) souffrant d'insuffisance rénale chronique (Antansen et al, Kidney International, 1998). Ce composé a été utilisé par voie orale avec succès pour abaisser les concentrations de PTH et des ions Ca^{2+} libres sériques chez la femme ménopausée souffrant d'hyperparathyroïdie primaire (Silverberg et al, New Engl. J. Med., 1997). Dans une autre étude, le composé NPS-R-568 a permis de réduire entre 20-50 % la prolifération cellulaire observée dans la glande parathyroïdienne chez un modèle de rat reproduisant l'insuffisance rénale chronique (Wada et al, J. Clin. Invest., 1997). Ces études démontrent qu'un composé calcimimétique, actif vis-à-vis du récepteur au calcium présent sur la glande parathyroïde, peut-être considéré comme un outil thérapeutique intéressant pour traiter certaines formes d'hyperparathyroïdies primaires et secondaires.

Durant des essais cliniques, (Phase I - II) la société NPS Pharmaceutical a observé une bio-disponibilité faible du composé NPS-R-568 ainsi que des effets cliniques variables suivant les individus qui pourraient provenir de polymorphisme

du gène codant pour le CaSR chez l'homme (Nemeth et al, Trends Endoc. Metab, 1999). Dans cette invention, les molécules synthétisées présentent des avantages par rapport au composé NPS-R-568 car leur structure fait apparaître plusieurs sites d'interaction avec le CaSR.

- 5 De plus, lors d'essais expérimentaux chez le rat, le composé NPS R-467, un composé de structure voisine du NPS R-568, s'est avéré plus sélectif vis à vis des récepteurs de la parathyroïde comparativement à ceux de la glande thyroïde. Cette sélectivité peut s'expliquer par des différences liées aux tissus ce qui suggère que des molécules calcimimétiques spécifiques d'un tissu peuvent être synthétisées et
- 10 avoir des importances cliniques considérables. Du fait de la présence de nouveaux groupements capables d'interagir avec le CaSR ou avec son système de transduction, les molécules de la présente invention se révèlent intéressantes en clinique.

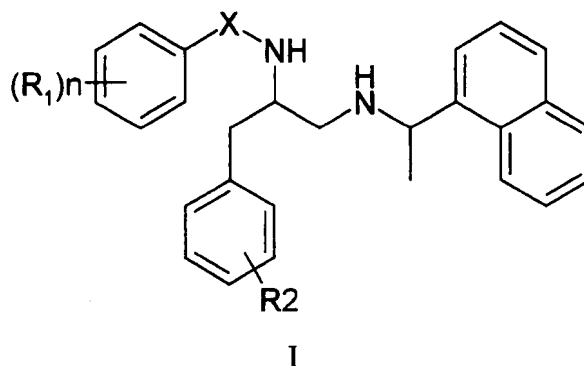
- L'ostéoporose est une maladie multifactorielle qui dépend notamment de
- 15 l'âge et du sexe. Si les femmes ménopausées sont très fortement touchées, l'ostéoporose s'avère de plus en plus un problème chez l'homme âgé, et il n'existe pas pour l'instant de traitements vraiment satisfaisants. Son coût social pourrait s'alourdir encore dans les prochaines années, particulièrement dans notre société européenne ou la durée de vie s'allonge. L'ostéoporose est actuellement traitée par
- 20 les œstrogènes, la calcitonine ou les biphosphonates qui préviennent la résorption osseuse sans stimuler une nouvelle croissance osseuse. Des données plus récentes démontrent que des augmentations intermittentes de la PTH ou de ses dérivés, sont efficaces dans le traitement de l'ostéoporose et permettent de remodeler l'os en stimulant la formation osseuse (Whitfield et al, 1999). Cette nouvelle voie
- 25 thérapeutique du traitement de l'ostéoporose apparaît très intéressante bien que des problèmes majeurs soient liés à l'utilisation de l'hormone PTH tels que la voie d'injection, mais aussi l'apparition de tumeurs observées récemment durant des essais cliniques chez l'homme. La sécrétion intermittente de PTH endogène peut être obtenue par le blocage du récepteur au calcium. Le blocage de la sécrétion de
- 30 PTH par les agonistes du CaSR peut être suivie par une augmentation rapide de la PTH (effet rebond), qui est alors bénéfique dans le traitement de l'ostéoporose.

Ainsi, les molécules décrites dans l'invention s'avèrent utiles pour moduler l'activité du CaSR dans la glande parathyroïde, la thyroïde, les cellules osseuses,

l'estomac, le poumon, le rein, l'hypophyse, le cerveau. Elles s'avèrent aussi utilisables pour modifier l'activité de CaSR présents dans l'hypothalamus, les aires olfactives, l'hippocampe, pour traiter des maladies démyélinisantes associées à l'expression des CaSR dans les oligodendrocytes.

- 5 La présente invention décrit donc de nouvelles molécules destinées à traiter les désordres biologiques liés à des perturbations de l'activité des CaSR telles que les hyperparathyroïdies primaires et secondaires, l'ostéoporose, les maladies cardio-vasculaires, gastro-intestinales, endocrines, neurodégénératives, ou encore certains cancers où les ions $(Ca^{2+})_e$ sont anormalement élevés. L'absence totale de molécules
- 10 calcimimétiques en clinique, et les problèmes rencontrés en phase I-II pour les calcimimétiques de première génération, soulignent l'intérêt des molécules décrites dans l'invention, celles-ci ayant de plus un site d'interaction supplémentaire avec les récepteurs CaSR.

La présente invention concerne donc les composés de formule générale I :

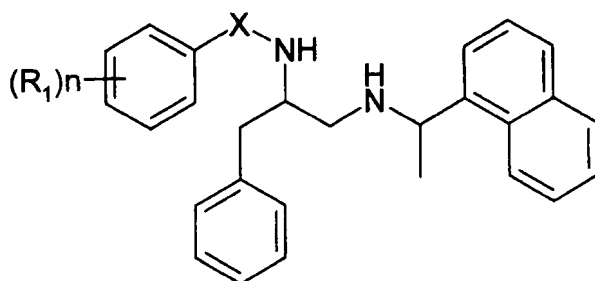


15

dans laquelle :

- le groupe X représente un groupe SO_2 ou CH_2 ,
- le groupe R1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe
- 20 alkoxy, aryle, aralkyle ou un groupe alkyle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogènes,
- n est égale à 0, 1 ou 2,
- et le groupe R2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alkoxy,
- 25 et leur sel avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

De préférence, les composés selon l'invention sont représentés par la formule générale (II) :



II

dans laquelle :

le groupe X représente un groupe SO_2 ou CH_2 ,

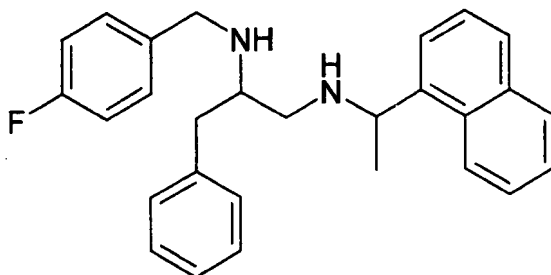
- 5 le groupe R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkoxy, aryle, aralkyle ou un groupe alkyle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogènes,

et n est égale à 0, 1 ou 2.

De façon encore plus préférentiel, le groupe R_1 est un noyau benzo ou

- 10 alkylbenzo fusionné

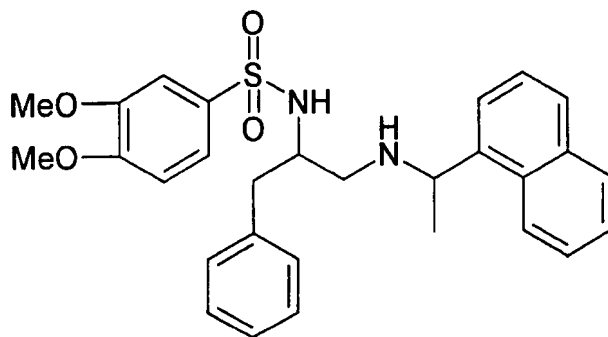
Des exemples de composés préférés selon l'invention sont ceux ayant pour formule (III) :



III

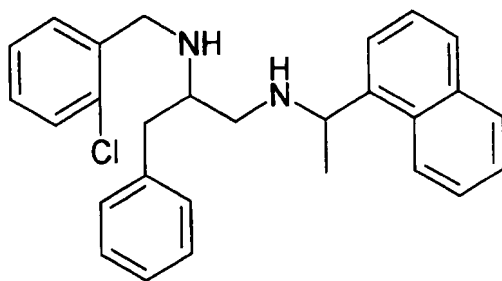
15

ou (IV) :



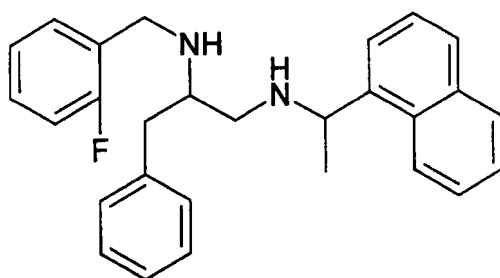
IV

ou (V) :



V

ou (VI) :



VI

5

Les acides pharmaceutiquement acceptables sont des acides non toxiques, y compris les acides organiques et inorganiques. De tels acides incluent l'acide acétique, benzènesulfonique, benzoïque, citrique, éthanesulfonique, fumarique, gluconique, glutamique, bromhydrique, chlorhydrique, lactique, maléique, malique, mandélique, méthanesulfonique, mucique, nitrique, pamoïque, pantothénique, phosphorique, succinique, sulfurique, tartarique et paratoluènesulfonique. L'acide chlorhydrique est particulièrement préféré.

Par le terme de groupe alkyle, on entend les groupes alkyles de 1 à 4 atomes de carbones, linéaires ou ramifiés, substitués ou non substitués. Un exemple préféré de groupes alkyles est le groupes CH_3 . Un exemple préféré de groupe alkyle substitué par des atomes d'halogène est le groupe CF_3 .

Par le terme de groupe alkoxy, on entend les groupes alkoxys de 1 à 4 atomes de carbones, linéaires ou ramifiés, substitués ou non substitués. Un exemple préférés de groupes alcényles est OCH_3 .

Par le terme de groupes aryles on entend des cycles aromatiques ayant de 4 à 8 atomes de carbones, substitués ou non substitués, ayant un seul ou plusieurs noyau aromatiques. Les cycles aromatiques peuvent être accolés ou fusionnés entre

eux ou fusionné au cycle aromatique présent dans la molécule de départ. Un exemple de groupe aryle préféré est un groupe benzo fusionné.

Par le terme de groupes aralkyles on entend des groupes aryles, définis comme ci-dessus, liés au groupe phényle par l'intermédiaire d'un groupe alkyle
5 défini comme précédemment.

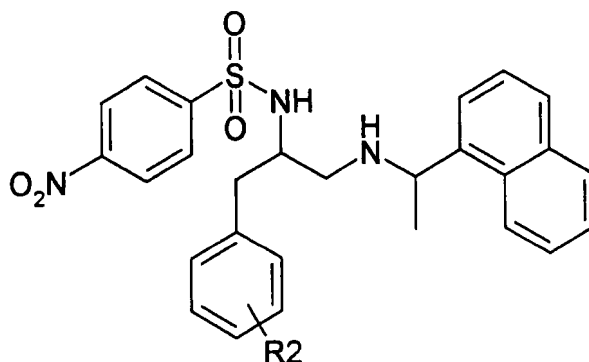
Des exemples préférés d'atome d'halogène sont Cl et F.

Les composés selon l'invention possèdent tous un centre d'asymétrie et peuvent donc exister sous forme d'isomères optiques. La présente invention comprend aussi bien ces isomères soit séparément soit en tant que mélange.

10 La présente invention concerne également le mode de préparation de ces composés qui peut être le suivant :

- Dans le cas où X représente le groupe SO₂, le procédé de préparation comporte les étapes suivantes :

a) le composé de formule (VII) :



15

VII

dans laquelle :

le groupe R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alkoxy

20 subit une réaction de déprotection

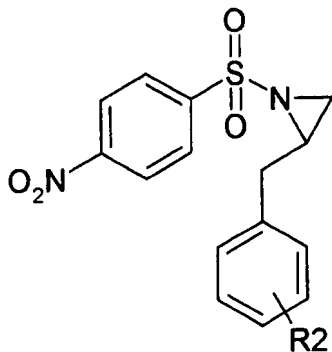
b) un groupement arylsulfonyl est introduit sélectivement sur une de ses fonctions amines du composé obtenu.

- Dans le cas où X représente le groupe CH₂ le procédé de préparation comporte les étapes suivantes :

25 a) un groupement arylbenzyle est introduit sélectivement sur une des fonctions amines du composé de formule (VII)

b) le composé obtenu subit une réaction de déprotection.

Le composé de formule (VII) est obtenu par ouverture nucléophile par la 1-(1-naphtyl)éthylamine de la 2-benzyl-1-(*p*-nitrobenzènesulfonyl)aziridine de formule générale (VIII) :



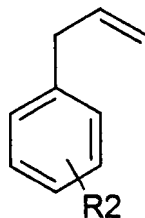
5

VIII

dans laquelle :

le groupe R2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alkoxy.

Le composé de formule (VIII) est obtenu par réaction entre une oléfine de
10 formule générale (IX) :



IX

dans laquelle :

le groupe R2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe
15 alkyle ou alkoxy

et $\text{PhI}=\text{NSO}_2\text{Ph-}p\text{-NO}_2$ en présence de $\text{Cu}^{\text{I ou II}}$ et de CH_3CN .

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif un des composés définis ci-dessus et un excipient approprié. Ces compositions peuvent être formulées pour
20 l'administration aux mammifères, y compris l'homme. La posologie varie selon le traitement et selon l'affection en cause. Ces compositions sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par la voie digestive ou parentérale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux ou aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriés comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, de même qu'avec des correcteurs du goût ou des édulcorants.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports additifs.

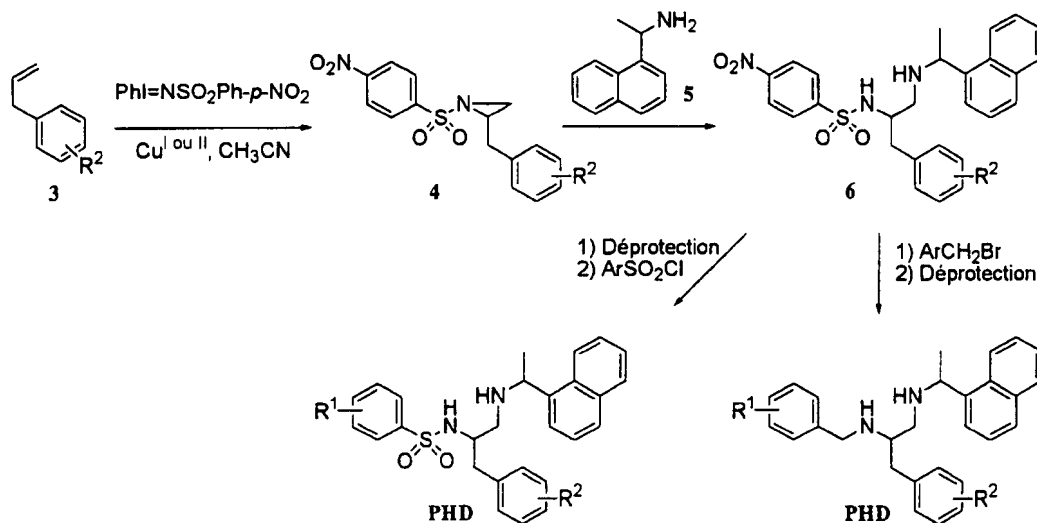
La présente invention concerne également l'utilisation des ces composés et des compositions pharmaceutiques les comprenant comme modulateur de l'activité
5 du CaSR

Le CaSR peut se trouver dans la glande parathyroïde, la thyroïde, les cellules osseuses, l'estomac, le poumon, le rein, l'hypophyse, le cerveau, l'hypothalamus, les aires olfactives ou l'hippocampe.

Les composés selon la présente invention sont de préférence plus sélectifs
10 dans leur utilisation vis à vis des récepteurs de la parathyroïde comparativement à ceux de la glande thyroïde.

Les composés selon l'invention et les compositions pharmaceutiques les comprenant peuvent être utilisés comme médicament, en particulier pour le traitement des maladies ou des désordres physiologiques liés à des perturbations de
15 l'activité des CaSR. De façon encore plus particulière, ces maladies ou désordres physiologiques sont du type hyperparathyroïdies primaires ou secondaires, ostéoporose, maladies cardio-vasculaires, gastro-intestinales, endocrines, neurodégénératives ou certains cancers où les ions (Ca^{2+})_e sont anormalement élevés. L'hyperparathyroïdie secondaire est plus particulièrement observée lors
20 d'insuffisance rénale chronique.

La préparation des composés selon l'invention, décrite dans le schéma ci-dessous, implique l'ouverture nucléophile par la 1-(1-naphtyl)éthylamine (5) de la 2-benzyl-1-(*p*-nitrobenzènesulfonyl)aziridine (4), synthétisée en une étape à partir de l'oléfine 3. Selon l'ordre de la séquence de réactions de déprotection et protection
25 effectuée sur le dérivé 6, il est alors possible d'introduire sélectivement un groupement arylsulfonyle ou benzyle sur une des fonctions amines. Un des intérêts de cette chimie originale est de pouvoir incorporer facilement un grand nombre de substituants variés R1 et R2.



Les exemples de synthèse suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent l'invention.

Synthèse de la 2-Benzyl-1-(p-nitrobenzènesulfonyl)aziridine 4.

A une solution de trifluorométhanesulfonate de cuivre (I) (500 mg ; 0,9 mmole) dans 20 ml d'acétonitrile distillé, en présence de tamis moléculaire activé, sont successivement ajoutés, à 0°C sous argon, l'allylbenzène (1,60 ml ; 12 mmole) et, par portions de 1 g sur une période de 36 heures, $\text{PhI}=\text{NSO}_2\text{Ph-}p\text{-NO}_2$ (4,85 g ; 12 mmole). Le mélange hétérogène, de couleur marron puis verte, est agité à 0°C pendant 72 heures avant d'être filtré sur silice (Eluent : acétate d'éthyle) pour enlever le tamis moléculaire et les sels de cuivre. Après évaporation des solvants, le résidu huileux jaune est purifié par chromatographie sur silice (Eluent : heptane / acétate d'éthyle : 7 / 2) pour donner 1,76 g (5,53 mmole ; 46%) d'un solide légèrement coloré.

Point de fusion : 107 °C (litt : 107-108 °C).

Synthèse du *N*¹-[1-(1-naphtyl)éthyl]-*N*²-(4-nitrobenzènesulfonyl)-3-phénylpropane-1,2-diamine 6.

A une solution de l'aziridine 4 (956 mg ; 3,0 mmole) dans 7 ml de THF sont successivement additionnées la triéthylamine (0,020 ml ; 0,15 mmole) et la 1-(1-naphtyl)éthylamine 5 (0,970 ml ; 6,00 mmole). Après 2 jours d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré avant d'être purifié sur colonne de

silice (Eluant : heptane / acétate d'éthyle : 2 / 1). 1,38 g (2,82 mmoles ; 94%) du composé 6 est isolé sous la forme d'une mousse jaune.

Point de fusion : 125-126 °C

Analyse élémentaire : C₂₇H₂₇N₃O₄S. 1/3 H₂O : Calculé : C, 65,44 ; H, 5,63 ; N,

5 8,48 ; S, 6,47. Trouvé : C, 65,27 ; H, 5,28 ; N, 8,36 ; S, 6,86.

Synthèse du N²-(3,4-diméthoxybenzènesulfonyl)-N¹-[1-(1-naphtyl)éthyl]-3-phénylpropane-1,2-diamine PHD 321.

Le sulfonamide 6 (435 mg ; 0,888 mmole) est chauffé, à 50°C sous argon, dans une solution de thiophénol (0,270 ml ; 2,63 mmoles) et de carbonate de potassium (490 mg ; 3,54 mmoles) dans 10 ml d'un mélange 49/1
10 d'acétonitrile/DMSO. Après 6 heures de réaction, le milieu est concentré avant d'être purifié sur colonne de silice (Eluant : acétate d'éthyle / méthanol : 7 / 3) pour donner 250 mg (0,821 mmole ; 92%) de produit de déprotection.

94 mg (0,308 mmole) de ce composé en solution dans 3 ml de dichlorométhane sont
15 mis en réaction en présence de 2 équivalents de triéthylamine (0,087 ml ; 0,619 mmole) et de 1,1 équivalent de chlorure de 3,4-diméthoxybenzènesulfonyl (80 mg ; 0,34 mmole). Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est purifié sur colonne de silice (Eluant : heptane / acétate d'éthyle : 40 / 60) pour donner 140 mg (0,277 mmole ; 90%) de PHD 321 sous la forme d'une huile
20 incolore. Celle-ci, traitée par une solution d'acide chlorhydrique gazeux dans le dichlorométhane, est transformée en solide blanc correspondant au chlorhydrate du produit attendu.

Point de fusion : 186 °C

Spectrométrie de masse (IC) : m/z : 505 [M+H]⁺

25 Synthèse du N²-(2-Chlorobenzyl)-N¹-[1-(1-naphtyl)éthyl]-3-phénylpropane-1,2-diamine PHD 307.

Le sulfonamide 6 (88 mg ; 0,180 mmole) en solution dans 1,5 ml de DMF est traité à 0°C sous argon par 2 équivalents de K₂CO₃ (50 mg ; 0,361 mmole) et 1,1 équivalent de bromure de 2-chlorobenzyle (0,026 ml ; 0,200 mmole). Après 6
30 heures de réaction de 0°C à température ambiante, le milieu est filtré sur colonne de silice (Eluant : heptane / acétate d'éthyle : 6 / 1) pour conduire à 81 mg (0,132 mmole ; 73%) d'un solide blanc. Ce dernier est chauffé à 50°C sous argon dans un mélange de thiophénol (3 eq.) et de K₂CO₃ (4 eq.) en solution dans 1,5 ml

d'acétonitrile/DMSO : 49/1. Après 20 heures de réaction, la chromatographie sur colonne de silice (Eluant : heptane / acétate d'éthyle : 1 / 3) permet d'isoler 45 mg (0,105 mmole ; 80%) d'une huile incolore. Par traitement dans une solution d' HCl_{gaz} dans CH_2Cl_2 , le chlorhydrate de PHD 307 est isolé sous la forme d'une poudre
5 blanche.

Point de fusion : 129 °C

Spectrométrie de masse (FAB) : m/z : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Activité sur des cellules transfectées exprimant le récepteur sensible aux ions $(\text{Ca}^{2+})_e$

10 L'activité calcimimétique des composés a été estimée en mesurant l'accumulation d'inositols phosphates tritiés induite par 10 μM de chacun des composés en présence de 2 mM de Ca^{2+} dans les cellules CHO(CaSR) (Ferry et al, Biochem Biophys Res Commun, 1997).

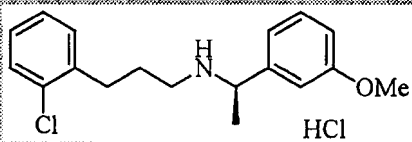
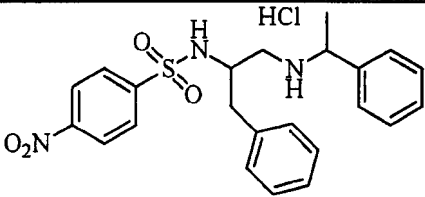
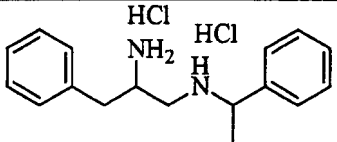
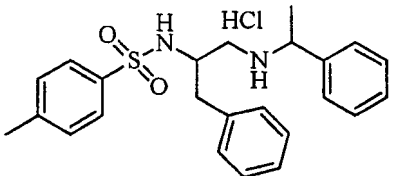
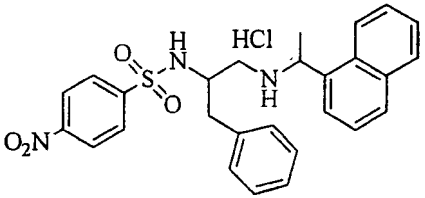
Cette activation a été comparée à celle induite par le composé NPS-R- 568,
15 un calcimimétique de référence et utilisé à une concentration de 10 μM (Tableau 1) (Ferry et al, Biochem Biophys Res Commun, 1997 ; Nemeth et al, Proc Natl Acad Sci USA, 1997).

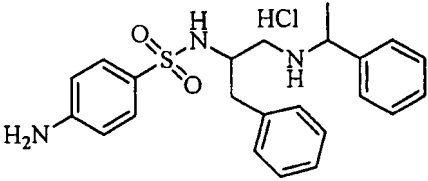
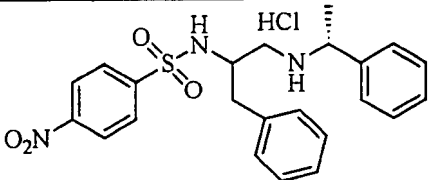
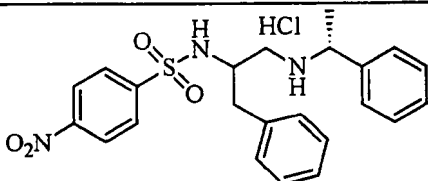
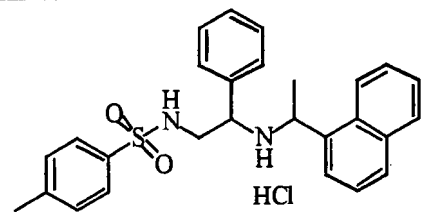
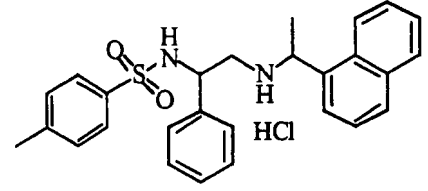
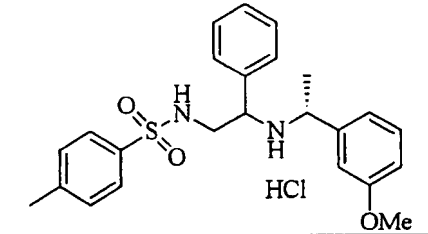
Les composés PHD 307, 320, 321 et 323, utilisés à une concentration de 10 μM présentent une activité allant de 90 à 100 % de celle obtenue par 10 mM de
20 Ca^{2+} , alors que le NPS-R-568 présente une activité de 100 % à la même concentration. Dans cette série chimique certains composés tels PHD 90, 128, 129, 125, sont dépourvus d'activité calcimimétique à cette concentration (Tableau 1).

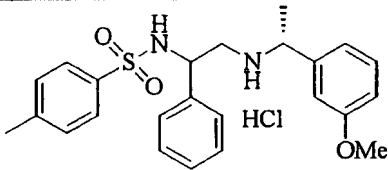
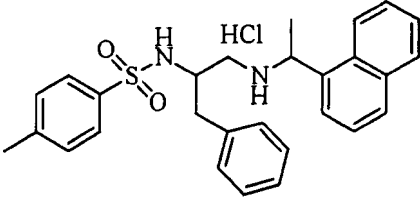
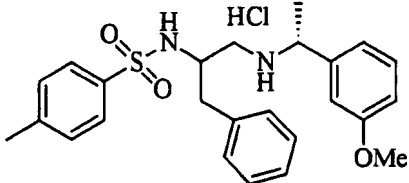
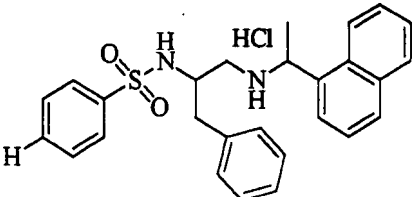
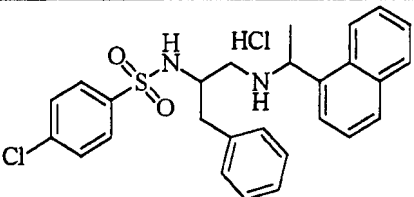
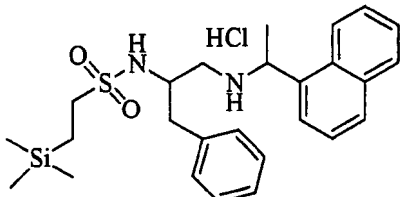
La comparaison de la structure des composés PHD 181 et PHD 182 d'une part et PHD 206 et PHD 217 d'autre part, indique que le groupement naphtyle
25 conduit à une activité supérieure par rapport au groupement 3-méthoxyphényle.

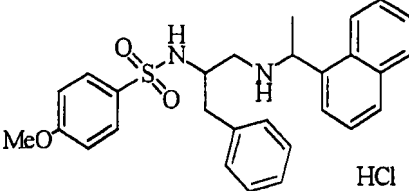
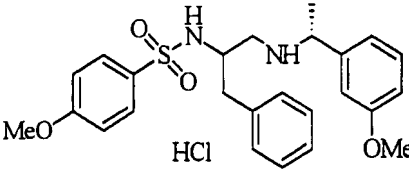
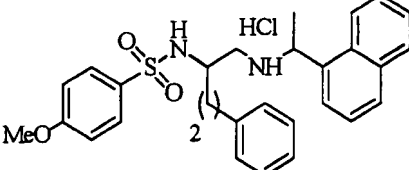
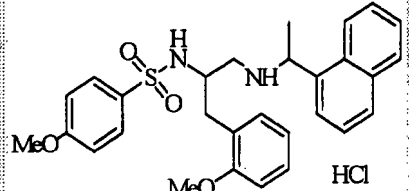
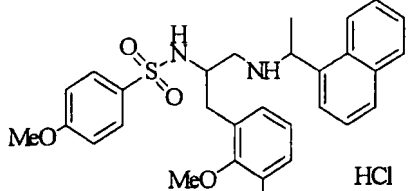
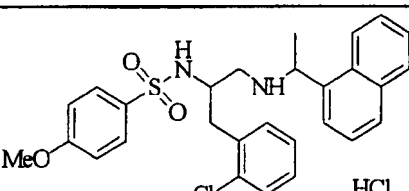
Dans le tableau 1, l'activité calcimimétique des composés PHD est comparée à celle d'un composé de référence, le NPS-R-568 utilisé à la même concentration et dans les mêmes conditions expérimentales. Cette activité est exprimée en pourcentage de l'activité de 10 mM de Ca^{2+} . Les moyennes \pm erreurs
30 standards de 2 à 5 manipulations indépendantes sont indiquées. Les expériences ont été réalisées en présence de 2 mM de Ca^{2+} .

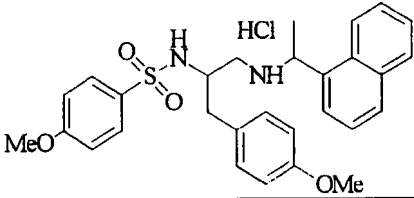
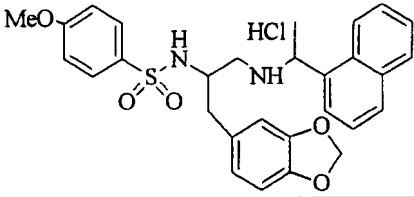
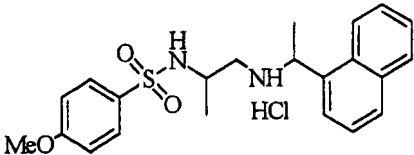
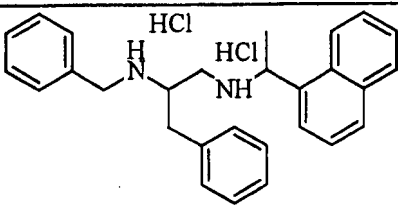
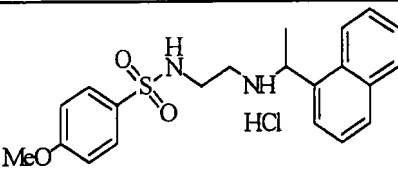
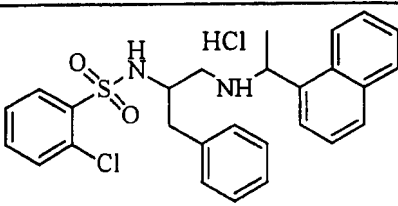
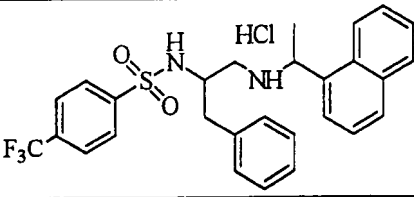
Tableau 1 : accumulation d'inositols phosphates tritiés dans les cellules CHO(CaSR) induite par les composés PHD et le composé calcimimétique NPS R-568

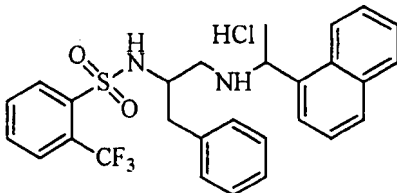
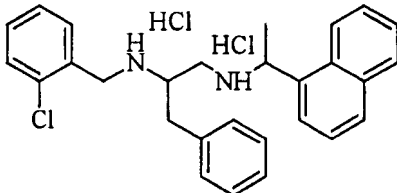
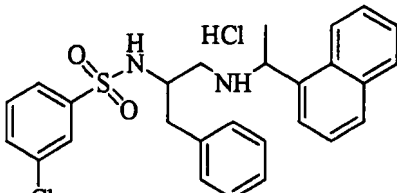
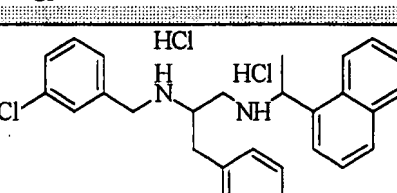
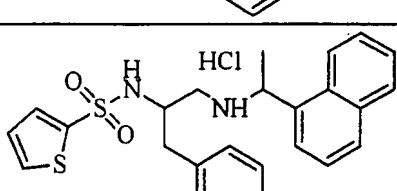
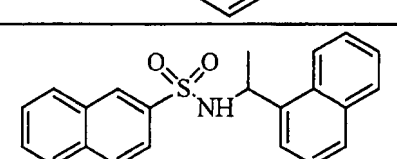
Composé (10 μ M)	Formule brute - Masse molaire (point de fusion)	Structure	Accumulation d'(3 H)-IP % de la réponse 10mM Ca^{2+} \pm E.S.
NPS R-568	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO} \cdot \text{HCl}$ 340,29		106 ± 15
PHD 87	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ 476,00		8 ± 4
PHD 90	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 327,30		3 ± 2
PHD 121	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 445,01		23 ± 15
PHD 124	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ 526,05		27 ± 11

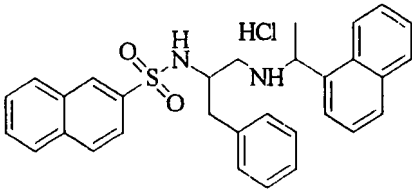
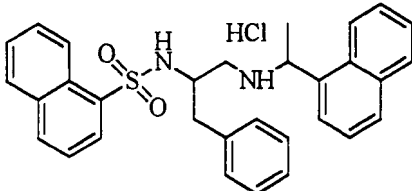
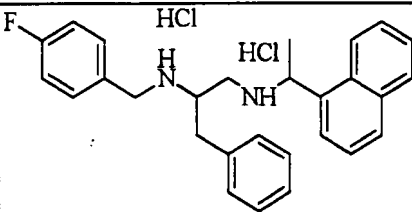
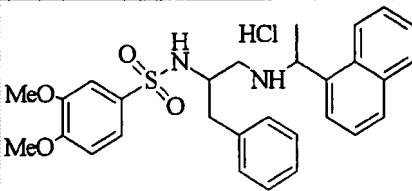
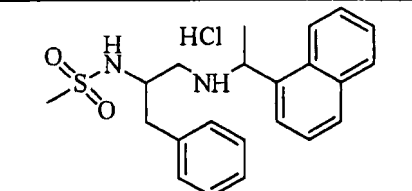
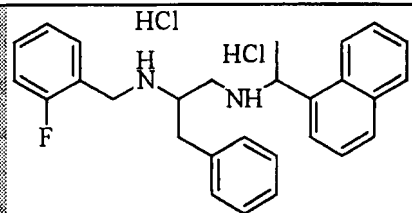
Composé (10 μ M)	Formule brute - Masse molaire (point de fusion)	Structure	Accumulation d'(3 H)-IP % de la réponse 10mM Ca^{2+} \pm E.S.
PHD 125	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 446,00		2 ± 4
PHD 127 A	(<i>RS,R</i>) $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ 476,00		12 ± 5
PHD 127 B	(<i>SR,R</i>) $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ 476,00		13 ± 3
PHD 176 A	$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 481,05		6 ± 1
PHD 176 B	$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 481,05		31 ± 3
PHD 178 A	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ 460,05		6 ± 6

Composé (10 μ M)	Formule brute Masse molaire (point de fusion)	Structure	Accumulation d'(3 H)-IP % de la réponse 10mM Ca^{2+} \pm ES
PHD 178 B	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ 460,05		22 ± 10
PHD 181	$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 495,09 (188 °C)		68 ± 9
PHD 182	$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ 475,05		36 ± 12
PHD 202	$\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 481,06 (176 °C)		78 ± 10
PHD 203	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 515,50		38 ± 20
PHD 204	$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi} \cdot \text{HCl}$ 505,19		34 ± 1

Composé - (10 μ M)	Formule brute - Masse molaire (point de fusion)	Structure	Accumulation d'(3 H)-IP % de la réponse 10mM Ca^{2+} \pm ES
PHD 206	$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ 511,08 (118 °C)		80 ± 12
PHD 217	$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ 491,05		34 ± 5
PHD 218	$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ 525,11		39 ± 1
PHD 230	$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ 541,11 (122 °C)		65 ± 2
PHD 235	$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ 555,14		37 ± 5
PHD 242	$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ 545,53 (141 °C)		60 ± 4

Composé (10 μ M)	Formule brute - Masse molaire (point de fusion)	Structure	Accumulation d'(3 H)-IP % de la réponse 10mM Ca^{2+} \pm ES
PHD 267	$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ 541,11		45 ± 1
PHD 271	$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$ 555,09		47 ± 2
PHD 280	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ 434,99		30 ± 2
PHD 285	$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 467,49		80 ± 8
PHD 288	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ 420,99		45 ± 3
PHD 301	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{Cl} \cdot \text{HCl}$ 515,50		79 ± 10
PHD 304	$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 549,06		29 ± 2

Composé (10 μM)	Formule brute - Masse molaire (point de fusion)	Structure	Accumulation d'(³ H)-IP % de la réponse 10mM Ca ²⁺ ± ES
PHD 306	C ₂₈ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₂ S.HCl 549,06		48 ± 9
PHD 307	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ .2HCl 501,90 (129 °C)		98 ± 8
PHD 308	C ₂₇ H ₂₇ N ₂ O ₂ SCl.HCl I 515,50 (141-142 °C)		83 ± 4
PHD 312	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ .2HCl 501,90 (157-158 °C)		78 ± 6
PHD 316	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂ S.HCl 487,08		78 ± 1
PHD 317	C ₂₂ H ₁₉ NO ₂ S 361,47		29 ± 13

Composé (10 μ M)	Formule brute - Masse molaire (point de fusion)	Structure	Accumulation d'(3 H)-IP % de la réponse 10mM Ca^{2+} \pm ES
PHD 318	$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 531,12		34 ± 2
PHD 319	$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 531,12		31 ± 7
PHD 320	$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 485,47 (133 °C)		95 ± 4
PHD 321	$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ 541,11 (186 °C)		97 ± 13
PHD 322	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ 418,99		57 ± 6
PHD 323	$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 485,47 (141 °C)		90 ± 8

Ces exemples de composés et les résultats obtenus avec eux sont indiqués à titre non limitatif et illustrent l'invention.

Spécificité de l'activité de ces molécules

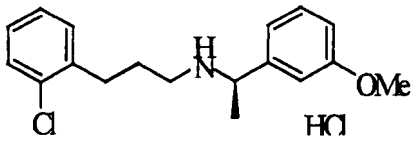
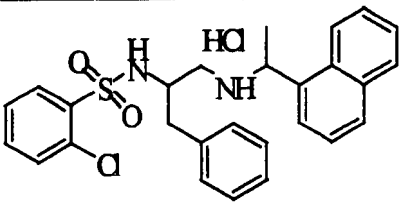
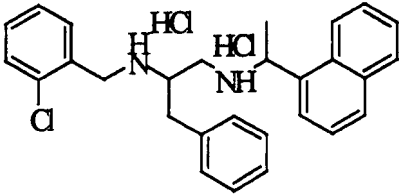
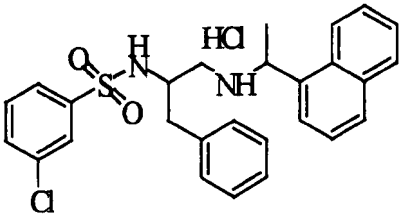
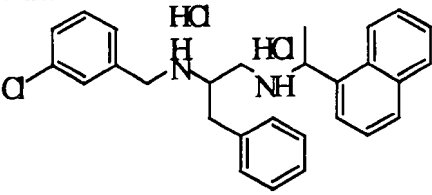
Les molécules PHD, utilisées à une concentration de 10 μM ne conduisent pas ou peu à l'accumulation d $[\text{}^3\text{H}]\text{IP}$ dans des cellules CHO(WT*) témoins ce qui suggère leur spécificité d'action vis-à-vis du CaSR (Tableau 2). Les cellules

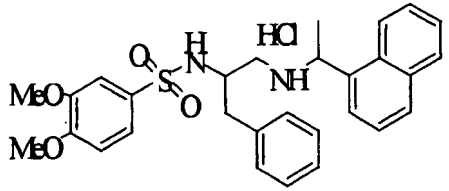
5 CHO(WT*) ont été transfectées avec le plasmide seul et n'expriment pas le CaSR.

L'accumulation d'inositols phosphates tritiés est exprimée en pourcentage du taux de base observé en présence de 2 mM Ca^{2+} (100 %) dans les cellules CHO(WT*) ou CHO(CaSR). Les composés PHD 301, 307, 308, 312 et 321 et NPS-R-568 induisent peu ou pas d'accumulation d $[\text{}^3\text{H}]\text{IP}$ dans les cellules CHO(WT*).

10 Les composés PHD 301, 307, 308, 312, et 321 et NPS-R-568 induisent une forte accumulation d $[\text{}^3\text{H}]\text{IP}$ dans les cellules CHO(CaSR).

Tableau 2 : Accumulation d'inositols phosphates tritiés dans les cellules CHO(WT*) induite par les composés PHD et le composé calcimimétique NPS R-568

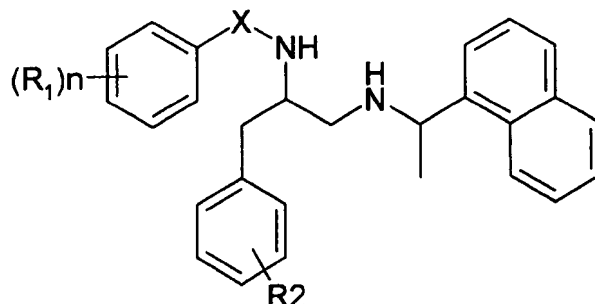
Composé - (10 \square M)	Structure	Accumulation d'(3 H)-IP % du taux basal.	
		CHO (WT*)	CHO (CaSR)
NPS R-568		119 \pm 9	454 \pm 33
PHD 301		119 \pm 6	304 \pm 18
PHD 307		134 \pm 11	393 \pm 28
PHD 308		124 \pm 9	314 \pm 13
PHD 312		121 \pm 6	383 \pm 39

Composé - (10 \square M)	Structure	Accumulation d'(3 H)-IP % du taux basal.	
		CHO (WT*)	CHO (CaSR)
PHD 321		124 \pm 4	446 \pm 22

Ces exemples de composés et les résultats obtenus avec eux sont indiqués à titre non limitatif et illustrent l'invention.

REVENDICATIONS

1. Arylalkyl-1,2-diamine de formule générale (I) :



5

I

dans laquelle :

le groupe X représente un groupe SO₂ ou CH₂,

le groupe R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkoxy, aryle, aralkyle ou un groupe alkyle substitué ou non par un ou plusieurs
10 atomes d'halogènes,

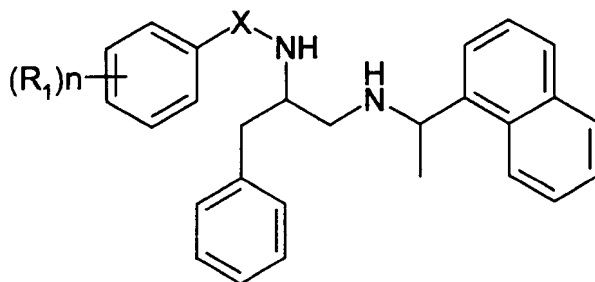
n est égale à 0, 1 ou 2,

et le groupe R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alkoxy,

et leurs sel avec un acide pharmaceutiquement acceptable, sous forme de mélange

15 racémique ou de leurs isomères optiquement purs.

2. Arylalkyl-1,2-diamine selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule générale (II) :



II

20 dans laquelle :

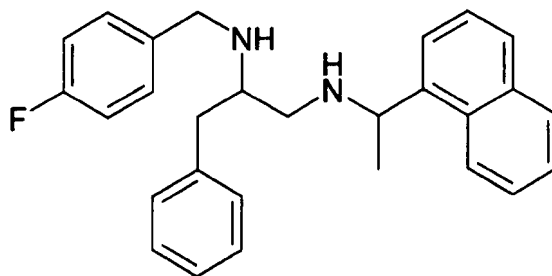
le groupe X représente un groupe SO₂ ou CH₂,

le groupe R1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkoxy, aryle, aralkyle ou un groupe alkyle substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogènes,

et n est égale à 0, 1 ou 2.

- 5 3. Arylalkyl-1,2-diamine selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que le groupe R1 est un noyau benzo ou alkylbenzo fusionné

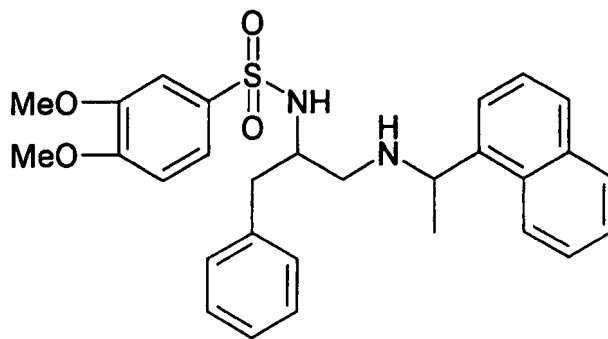
4. Arylalkyl-1,2-diamine selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule (III) :



III

10

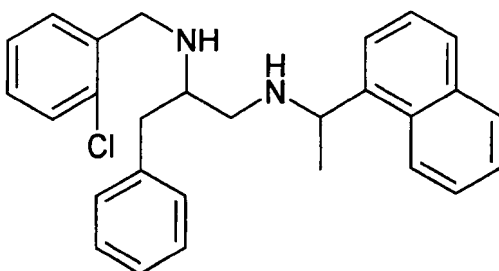
5. Arylalkyl-1,2-diamine selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule (IV) :



IV

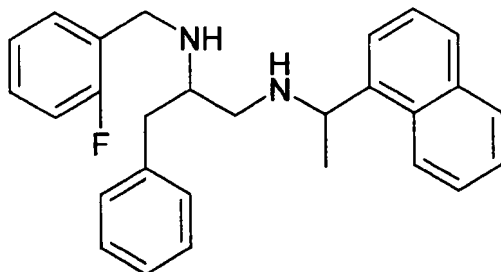
15

6. Arylalkyl-1,2-diamine selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule (V) :



V

7. Arylalkyl-1,2-diamine selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule (VI) :

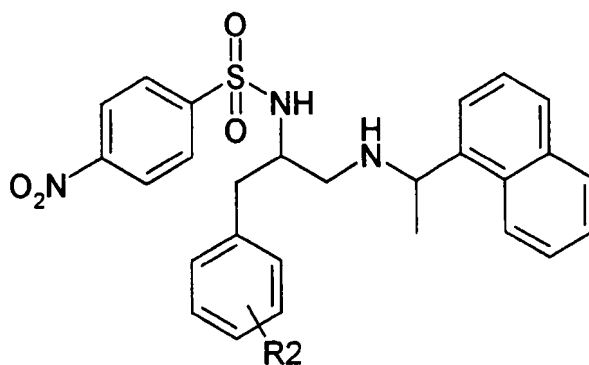


5

VI

8. Procédé de préparation des arylalkyl-1, 2-diamines de formule (I) dans laquelle X représente le groupe SO₂ selon les revendications 1 à 3 et 5 caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

a) le composé de formule (VII) :



10

VII

dans laquelle :

le groupe R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alkoxy

15 subit une réaction de déprotection

b) un groupement arylsulfonyl est introduit sélectivement sur une de ses fonctions amines du composé obtenu.

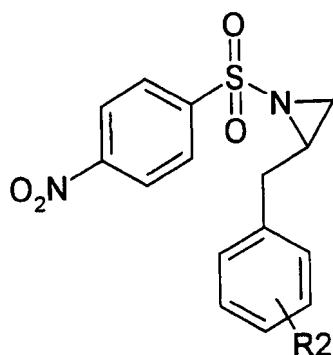
9. Procédé de préparation des arylalkyl-1,2-diamines de formule (I) dans laquelle X représente le groupe CH₂ selon les revendications 1 à 4, 6 et 7 caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

20 a) un groupement arylbenzyle est introduit sélectivement sur une des fonctions amines du composé de formule (VII)

b) le composé obtenu subit une réaction de déprotection.

10. Procédé de préparation selon les revendications 8 et 9 caractérisé en ce que le composé de formule (VII) est obtenu par ouverture nucléophile par la 1-(1-naphtyl)éthylamine de la 2-benzyl-1-(*p*-nitrobenzènesulfonyl)aziridine de formule

5 générale (VIII) :



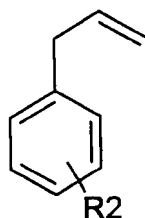
VIII

dans laquelle :

le groupe R2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe

10 alkyle ou alkoxy.

11. Procédé de préparation selon les revendications 8 à 10 caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) est obtenu par réaction entre une oléfine de formule générale (IX) :



IX

15

dans laquelle :

le groupe R2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alkoxy

et $\text{PhI}=\text{NSO}_2\text{Ph-}p\text{-NO}_2$ en présence de $\text{Cu}^{\text{I ou II}}$ et de CH_3CN .

20

12. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon les revendications 1 à 7 et un support pharmaceutique approprié.

13. Utilisation des composés selon les revendications 1 à 7 et 12 comme modulateur de l'activité du CaSR

14. Utilisation selon la revendication 13 caractérisée en ce que le CaSR se trouve dans la glande parathyroïde, la thyroïde, les cellules osseuses, l'estomac, le poumon, le rein, l'hypophyse, le cerveau, l'hypothalamus, les aires olfactives ou l'hippocampe.

5 15. Utilisation selon les revendications 13 et 14 caractérisée en ce que ces composés sont plus sélectifs vis à vis des récepteurs de la parathyroïde comparativement à ceux de la glande thyroïde.

16. Composé selon les revendications 1 à 7 et 12 pour son utilisation comme médicament.

10 17. Utilisation des composés selon les revendications 1 à 7 et 12 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des maladies ou des désordres physiologiques liés à des perturbations de l'activité des CaSR.

15 18. Utilisation selon la revendication 17 caractérisée en ce que les maladies ou les désordres physiologiques sont du type hyperparathyroïdies primaires ou secondaires, ostéoporose, maladies cardio-vasculaires, gastro-intestinales, endocrines, neurodégénératives ou certains cancers où les ions $(Ca^{2+})_e$ sont anormalement élevés.

19. Utilisation selon la revendication 18 caractérisée en ce que l'hyperparathyroïdie secondaire est observée lors d'insuffisance rénale chronique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/03104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C311/18 C07C311/29 C07C211/30 A61K31/135 A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 41090 A (NPS PHARMACEUTICALS INC) 6 November 1997 (1997-11-06) * examples; revendications; figure 1 composé 6X *	1,12-19
A	P. E. MALIGRES ET AL: TETRAHEDRON LETT., vol. 38, no. 30, 1997, pages 5253-5256, XP004083291 the whole document	10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2001

Date of mailing of the international search report

16/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Amsterdam, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/03104

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9741090 A	06-11-1997	AU 2822997 A	19-11-1997
		CA 2253407 A	06-11-1997
		EP 0907631 A	14-04-1999
		JP 2000509395 T	25-07-2000
		US 5981599 A	09-11-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l' **le Internationale No**

PCT/FR 00/03104

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C311/18 C07C311/29 C07C211/30 A61K31/135 A61K31/18

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 41090 A (NPS PHARMACEUTICALS INC) 6 novembre 1997 (1997-11-06) * exemples; revendications; figure 1 composé 6X *	1, 12-19
A	P. E. MALIGRES ET AL: TETRAHEDRON LETT., vol. 38, no. 30, 1997, pages 5253-5256, XP004083291 le document en entier	10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 février 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/02/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Amsterdam, L

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De: le Internationale No

PCT/FR 00/03104

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9741090 A	06-11-1997	AU 2822997 A	19-11-1997
		CA 2253407 A	06-11-1997
		EP 0907631 A	14-04-1999
		JP 2000509395 T	25-07-2000
		US 5981599 A	09-11-1999
<hr/>			